

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 31/70, 47/24, 47/44	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/18987
		(43) 国際公開日 1994年9月1日(01.09.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00238 (22) 国際出願日 1994年2月17日(17. 02. 94)		
(30) 優先権データ 特願平5/54939 1993年2月19日(19. 02. 93) JP		
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP] 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門町14番地 Kyoto, (JP)		
(72) 発明者; および		
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 矢野純一 (YANO, Junichi) [JP/JP] 〒630 奈良県奈良市佐保台二丁目840-86 Nara, (JP) 大木忠明 (OHGI, Tadaaki) [JP/JP] 〒520 滋賀県大津市国分二丁目24-33 Shiga, (JP)		
(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, RU, UA, US, VN, 歐州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).		
添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期間前であり、補正書受領の際には再公開される。		

(54) Title: DRUG COMPOSITION CONTAINING NUCLEIC ACID COPOLYMER

(54) 発明の名称 核酸コポリマー含有医薬組成物

(57) Abstract

The invention aims at effectively utilizing a single-stranded nucleic acid copolymer, in particular, poly(adenylic acid-uridylic acid) and providing a drug composition having an antitumor effect. An example of the drug composition of the invention is one containing a lipid device, such as Lipofecting®, 3-O-(4-dimethylaminobutanoyl)-1,2-O-dioleylglycerol, 3-O-(2-dimethylaminoethyl)carbamoyl-1,2-O-dioleylglycerol, 3-O-(2-diethylaminoethyl)-carbamoyl-1,2-O-dioleylglycerol or 2-O-(2-diethyl-aminoethyl)carbamoyl-1,3-O-dioleylglycerol, and poly(adenylic acid-uridylic acid).

(57) 要約

本発明の目的は、一本鎖核酸コポリマー、特にポリ（アデニル酸－ウリジル酸）の有効利用を図ること、及び抗腫瘍作用を有する医薬組成物を提供することにある。

本発明としては、例えば、リポフェクチン（登録商標）や3-O-(4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-O-ジオレイルグリセロール、3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロール、3-O-(2-ジェチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロール、又は2-O-(2-ジェチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロール等の脂質デバイスとポリ（アデニル酸－ウリジル酸）とを含有する医薬組成物を挙げることができる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM アルメニア	CZ チェコ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	NZ ニュージーランド
AT オーストリア	DE ドイツ	KR 大韓民国	PL ポーランド
AU オーストラリア	DK デンマーク	KZ カザフスタン	PT ポルトガル
BB バルバドス	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	RO ルーマニア
BE ベルギー	ES スペイン	LK スリランカ	RU ロシア連邦
BF ブルキナ・ファソ	FI フィンランド	LT リトアニア	SD スーダン
BG ブルガリア	FR フランス	LU ルクセンブルグ	SE スウェーデン
BJ ベナン	GA ガボン	LV ラトヴィア	SI スロベニア
BR ブラジル	GB イギリス	MC モナコ	SK スロヴァキア共和国
BY ベラルーシ	GE グルジア	MD モルドバ	SN セネガル
CA カナダ	GN ギニア	MG マダガスカル	TD ナヤード
CF 中央アフリカ共和国	GR ギリシャ	ML マリ	TG トーゴ
CG コンゴ	HU ハンガリー	MN モンゴル	TJ タジキスタン
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	TT トリニダード・トバゴ
CI コート・ジボアール	IT イタリー	MW マラウイ	UA ウクライナ
CM カメルーン	JP 日本	NE ニジェール	US 米国
CN 中国	KE ケニア	NL オランダ	UZ ウズベキスタン共和国
CS ナイジェリヤ	KG キルギスタン	NO ノルウェー	VN ヴィエトナム

明細書

核酸コポリマー含有医薬組成物

技術分野

本発明は、脂質デバイスと一本鎖核酸コポリマーとを含有することを特徴とする医薬組成物に関するものである。

ここで脂質デバイスとは、天然の又は人工の脂質を構成成分として、生理活性を有する物質の細胞内への移行を促進する機能を有する脂質からなるデバイスをいう。

背景技術

ポリイノシン酸・ポリシチジル酸のような核酸ポリマー・核酸ポリマー複合体と異なり、ポリ(アデニル酸-ウリジル酸)のような一本鎖核酸コポリマーは、そのもののみを投与してもインターフェロンインデューサー能を發揮せず、制癌作用を有しないと言われている。

一方、ある種の正に荷電した脂質デバイス(例えば、カチオニック・リポソーム)が細胞内への遺伝子移入に有益であることが知られている(例えば、特開平4-108391号公報、WO91/17424等)。また、二本鎖RNA等の核酸をカチオニック・リポソームのような脂質デバイスと共に投与するとインターフェロンインデューサー能が増加することも知られている(米国特許第5,049,386号)。遺伝子等の核酸は、負に荷電しているため、カチオニック・リポソームと複合体を形成し、それが細胞膜と融合するとともに、遺伝子等の核酸も細胞内に進入すると推測されている。

しかしながら、一本鎖核酸コポリマーに脂質デバイスを適用する

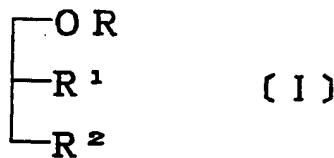
とインターフェロンインデューサー能が発揮されるかどうか、また制癌作用が発揮されるかどうかについては全くわかっていない。

発明の開示

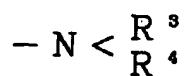
本発明の目的は、一本鎖核酸コポリマーの有効利用を図ること、及び抗腫瘍作用を有する医薬組成物を提供することにある。

本発明者らは、鋭意研究を続けるうち、ポリ(アデニル酸-ウリジル酸)のような一本鎖核酸コポリマーに脂質デバイスを適用すると優れたインターフェロンインデューサー能等を発揮することを見出し、本発明を完成した。

脂質デバイスとしては、公知のリポフェクチン(登録商標。ベテスダ研究所社製 Bethesda Research Laboratories Life Technologies Inc.)、ジントランスファー(genetransfer、登録商標、和光純薬工業社製)、次の一般式〔I〕で表される化合物とリン脂質との混合物などを挙げることができる。

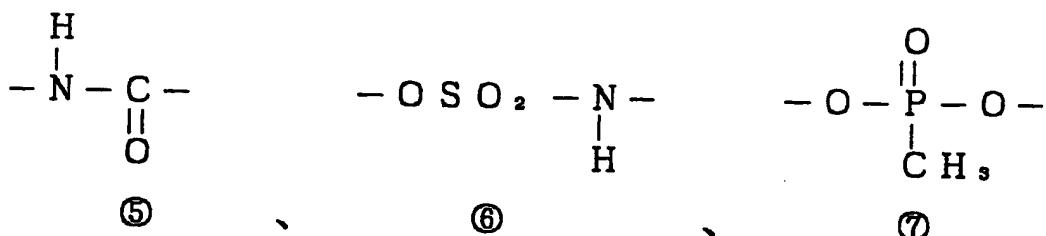
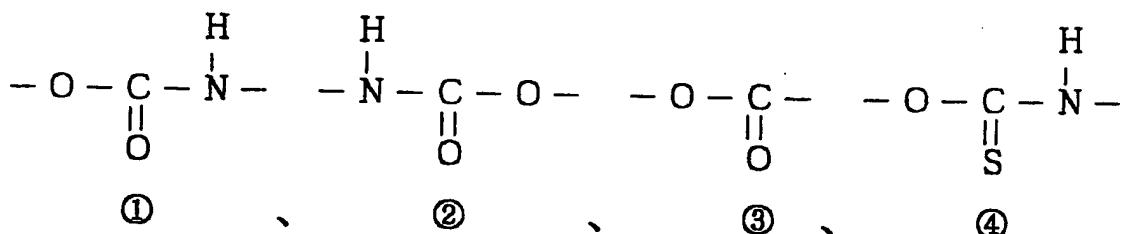


式中、R¹、R²は、異なって、O Y、又は、-A-(CH₂)_n-Eを表す。nは0~4の整数を表す。Eは、ピロリジノ、ピペリジノ、置換若しくは無置換のピペラジノ、モルホリノ、置換若しくは無置換のグアニジノ、



(R³、R⁴は、同一若しくは異なって、水素、炭素数1~4の低

級アルキル、炭素数1～4のヒドロキシ低級アルキル、又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノアルキル（炭素数2～8）を表す。）
Aは、下記の①、②、③、④、⑤、⑥又は⑦を表す。



R、Yは、同一又は異なって、炭素数10～30の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、又は炭素数10～30の飽和若しくは不飽和の脂肪酸残基を表す。

Eに係る置換ピペラジノとしては、4-メチルピペラジノ、4-エチルピペラジノ、4-n-プロピルピペラジノ、4-イソプロピルピペラジノ、4-n-ブチルピペラジノ、4-イソブチルピペラジノ、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ、4-(2-ヒドロキシプロピル)ピペラジノ、4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジノ等を挙げができる。

Eに係る置換グアニジノとしては、メチルグアニジノ、エチルグアニジノ、n-プロピルグアニジノ、N,N-ジメチルグアニジノ、N,N-ジエチルグアニジノ、N,N-ジ-n-プロピルグアニジノ、N,N'-ジメ

チルグアニジノ、N,N'-ジエチルグアニジノ、N,N'-ジ-n-プロピルグアニジノ、N,N,N'-トリメチルグアニジノ、N,N,N'-トリエチルグアニジノ、N,N,N'-トリ-n-プロピルグアニジノ、N,N,N',N'-テトラメチルグアニジノ、N,N,N',N'-テトラエチルグアニジノ、N,N,N',N'-テトラ-n-プロピルグアニジノ等を挙げることができる。

R³、R⁴に係る低級アルキルとしては、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等を挙げることができる。

R³、R⁴に係るヒドロキシ低級アルキルとしては、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル等を挙げることができる。

R³、R⁴に係るモノ又はジ低級アルキルアミノアルキルとしては、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-(メチルアミノ)エチル、2-ジメチルアミノエチル、3-(メチルアミノ)プロピル、3-ジメチルアミノプロピル、エチルアミノメチル、ジェチルアミノメチル、2-(エチルアミノ)エチル、2-ジエチルアミノエチル、3-(エチルアミノ)プロピル、3-ジエチルアミノプロピル、n-ブロピルアミノメチル、ジ-n-プロピルアミノメチル、2-(n-ブロピルアミノ)エチル、2-(ジ-n-プロピルアミノ)エチル、3-(n-ブロピルアミノ)プロピル、3-(ジ-n-プロピルアミノ)プロピル等を挙げることができる。

一般式 [I] 中、R、Yは、同一又は異なって、炭素数10～30の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、又は炭素数10～30の飽和若しくは不飽和の脂肪酸残基であるが、R及びYが同一

で、かつ炭素数12～20程度の不飽和脂肪族炭化水素及び不飽和脂肪酸残基が好ましく、例えば、R及びYがオレイル基、オレオイル基等の場合更に好ましい。

Aとしては、カルバメート結合、エステル結合が好ましい。

具体的には以下の化合物を挙げることができる。

3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジラウリルグリセロール、

3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジミリスチルグリセロール、

3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジパルミチルグリセロール、

3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロール、

3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジリノリルグリセロール、

3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-2-O-ラウリル-1-O-ミリスチルグリセロール、

3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1-O-オレイル-2-O-パルミチルグリセロール、

3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1-O-リノレイル-2-O-オレイルグリセロール、

3-O-(ジメチルアミノメチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロール、

3-O-(3-ジメチルアミノプロピル)カルバモイル-1,2-O-ジオレ

イルグリセロール、

3-0-(4-ジメチルアミノブチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-(3-ジエチルアミノプロピル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-(2-ジ-n-プロピルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-(2-ジイソプロピルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-(2-ジ-n-ブチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-(2-ジイソブチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-(2-ジ-sec-ブチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-[2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル]カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-(2-メチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-(2-エチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-(2-n-プロピルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレ

イルグリセロール、

3-0-(2-n-ブチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-(2-アミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-[2-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-[2-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-[2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-[2-(N-(2-ジエチルアミノ)エチル-N-メチルアミノ)エチル]カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-[2-(4-メチルピペラジノ)エチル]カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-(2-モルホリノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-(2-ピペリジノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-(2-ピロリジノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-(2-ジエチルアミノエチル)チオカルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-(2-ジメチルアミノエチル)チオカルバモイル-1,2-0-ジオ

レイルグリセロール、

3-0- [2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]チオカルバモイル-1,2-0- ジオレイルグリセロール、

3-0- (2-ピロリジノエチル)チオカルバモイル-1,2-0- ジオレイルグリセロール、

3-0- (2-ジメチルアミノエチル)スルファモイル-1,2-0- ジオレイルグリセロール、

3-0- (2-ジェチルアミノエチル)スルファモイル-1,2-0- ジオレイルグリセロール、

3-0- [2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]スルファモイル-1,2-0- ジオレイルグリセロール、

3-0- (2-ピロリジノエチル)スルファモイル-1,2-0- ジオレイルグリセロール、

3-0- (N,N-ジメチルアミノアセチル)-1,2-0- ジオレイルグリセロール、

3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-0- ジラウリルグリセロール、

3-0- (4-ジェチルアミノブタノイル)-1,2-0- ジバルミチルグリセロール、

3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-0- ジオレイルグリセロール、

3-0- (4-ジェチルアミノブタノイル)-1,2-0- ジオレイルグリセロール、

3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-0- ジリノレイルグリ

セロール、

3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1-0- オレイル-2-0- パル
ミチルグリセロール、

3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1-0- リノレイル-2-0- オ
レイルグリセロール、

3-0- (3-ジメチルアミノプロピオニル) -1,2-0- ジオレイルグリ
セロール、

3-0- (5-ジメチルアミノペンタノイル) -1,2-0- ジオレイルグリ
セロール、

3-0- (4-ジ-n-プロピルアミノブタノイル) -1,2-0- ジオレイル
グリセロール、

3-0- (4-ジイソプロピルアミノブタノイル) -1,2-0- ジオレイル
グリセロール、

3-0- [4-(N-エチル-N-メチルアミノ)ブタノイル] -1,2-0- ジ
オレイルグリセロール、

3-0- [4-エチルアミノブタノイル] -1,2-0- ジオレイルグリセロ
ール、

3-0- [4-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ブタノイ
ル] -1,2-0- ジオレイルグリセロール、

3-0- [4-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ブタノイル]
-1,2-0- ジオレイルグリセロール、

3-0- [4-(N-(2-ジエチルアミノ)エチル-N-メチルアミノ)ブタ
ノイル] -1,2-0- ジオレイルグリセロール、

3-0- [4-(4-メチルピペラジノ)ブタノイル] -1,2-0- ジオレイ

ルグリセロール、

3-0- (4-モルホリノブタノイル) -1, 2-0- ジオレイルグリセロール、

3-0- (4-ピロリジノブタノイル) -1, 2-0- ジオレイルグリセロール、

3-0- (4-ピペリジノブタノイル) -1, 2-0- ジオレイルグリセロール、

0-(2- ジエチルアミノエチル) -0'-(2, 3- ジオレイルオキシプロピル) メチルホスホネート、

0-(2- ジメチルアミノエチル) -0'-(2, 3- ジオレイルオキシプロピル) メチルホスホネート、

0- [2-(N, N- ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル] -0'-(2, 3- ジオレイルオキシプロピル) メチルホスホネート、

0-(2- ピロリジノエチル)-0'-(2, 3-ジオレイルオキシプロピル) メチルホスホネート、

3-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1, 2-0- ジラウロイルグリセロール、

3-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1, 2-0- ジミリストイルグリセロール、

3-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1, 2-0- ジパルミトイルグリセロール、

3-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1, 2-0- ジオレオイルグリセロール、

3-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1, 2-0- ジリノレ

ニルグリセロール、

3-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1-0- オレオイル
-2-0- パルミトイルグリセロール、

3-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1-0- リノレンイル
-2-0- オレオイルグリセロール、

3-0- (3-ジメチルアミノプロピル) カルバモイル-1, 2-0- ジオレ
オイルグリセロール、

3-0- (2-ジエチルアミノエチル) カルバモイル-1, 2-0- ジオレオ
イルグリセロール、

3-0- (2-ジ-n- プロピルアミノエチル) カルバモイル-1, 2-0- ジ
オレオイルグリセロール、

3-0- (2-ジイソプロピルアミノエチル) カルバモイル-1, 2-0- ジ
オレオイルグリセロール、

3-0- [2-(N- エチル-N- メチルアミノ) エチル] カルバモイル-1
, 2-0- ジオレオイルグリセロール、

3-0- (2- エチルアミノエチル) カルバモイル-1, 2-0- ジオレオイ
ルグリセロール、

3-0- [2-(N- メチル-N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル]
カルバモイル-1, 2-0- ジオレオイルグリセロール、

3-0- [2-(N, N- ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル] カル
バモイル-1, 2-0- ジオレオイルグリセロール、

3-0- [2-(N-(2-ジエチルアミノ) エチル-N- メチルアミノ) エチ
ル] カルバモイル-1, 2-0- ジオレオイルグリセロール、

3-0- (2-ピペリジノエチル) カルバモイル-1, 2-0- ジオレオイル

グリセロール、

3-0- (2-ピロリジノエチル) カルバモイル-1, 2-0- ジオレオイル
グリセロール、

3-0- (2-アミノエチル) カルバモイル-1, 2-0- ジオレオイルグリ
セロール、

3-0- (2-ジエチルアミノエチル) チオカルバモイル-1, 2-0- ジオ
レオイルグリセロール、

3-0- (2-ジメチルアミノエチル) チオカルバモイル-1, 2-0- ジオ
レオイルグリセロール、

3-0- [2-(N, N- ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル] チオ
カルバモイル-1, 2-0- ジオレオイルグリセロール、

3-0- (2-ピロリジノエチル) チオカルバモイル-1, 2-0- ジオレ
オイルグリセロール、

3-0- (2-ジエチルアミノエチル) スルファモイル-1, 2-0- ジオレ
オイルグリセロール、

3-0- (2-ジメチルアミノエチル) スルファモイル-1, 2-0- ジオレ
オイルグリセロール、

3-0- [2-(N, N- ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル] スル
ファモイル-1, 2-0- ジオレオイルグリセロール、

3-0- (2-ピロリジノエチル) スルファモイル-1, 2-0- ジオレオイ
ルグリセロール、

3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1, 2-0- ジラウロイルグリ
セロール、

3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1, 2-0- ジミリストイルグ

リセロール、

3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1,2-0- ジパルミトイルグ
リセロール、

3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1,2-0- ジオレオイルグリ
セロール、

3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1,2-0- ジリノレニルグリ
セロール、

3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1-0- オレオイル-2-0- パ
ルミトイルグリセロール、

3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1-0- リノレニル-2-0- オ
レオイルグリセロール、

3-0- (3-ジメチルアミノプロピオニル) -1,2-0- ジオレオイルグ
リセロール、

3-0- (5-ジメチルアミノペンタノイル) -1,2-0- ジオレオイルグ
リセロール、

3-0- (4-ジエチルアミノブタノイル) -1,2-0- ジオレオイルグリ
セロール、

3-0- (4-ジ-n-プロピルアミノブタノイル) -1,2-0- ジオレオイ
ルグリセロール、

3-0- (4-ジイソプロピルアミノブタノイル) -1,2-0- ジオレオイ
ルグリセロール、

3-0- [4-(N-エチル-N-メチルアミノ)ブタノイル] -1,2-0- ジ
オレオイルグリセロール、

3-0- (4-エチルアミノブタノイル)-1,2-0-ジオレオイルグリセロ

ー ル、

3-0- [4-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ブタノイル]-1,2-0- ジオレオイルグリセロール、

3-0- [4-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ブタノイル]-1,2-0- ジオレオイルグリセロール、

3-0- [4-(N-(2-ジェチルアミノ)エチル-N-メチルアミノ)ブタノイル]-1,2-0- ジオレオイルグリセロール、

3-0- (4-ピロリジノブタノイル)-1,2-0- ジオレオイルグリセロール、

0-(2-ジェチルアミノエチル)-0'-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)メチルホスホネート、

0-(2-ジメチルアミノエチル)-0'-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)メチルホスホネート、

0-[2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]-0'-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)メチルホスホネート、

0-(2-ピロリジノエチル)-0'-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)メチルホスホネート、

2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0- ジラウリルグリセロール、

2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0- ジミリスチルグリセロール、

2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0- ジパルミチルグリセロール、

2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0- ジオレイ

ルグリセロール、

2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジリノリルグリセロール、

2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1-0-ラウリル-3-0-ミリスチルグリセロール、

2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1-0-オレイル-3-0-パルミチルグリセロール、

2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1-0-リノレイル-3-0-オレイルグリセロール、

2-0-(3-ジメチルアミノプロピル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、

2-0-(4-ジメチルアミノブチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、

2-0-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、

2-0-(2-ジ-n-プロピルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、

2-0-(2-ジイソプロピルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、

2-0-(2-ジ-n-ブチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、

2-0-(2-ジイソブチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、

2-0-(2-ジ-sec-ブチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジ

オレイルグリセロール、

2-0-[2-(N-エチル-N-メチル)アミノエチル]カルバモイル-1,
3-0-ジオレイルグリセロール、

2-0-(2-メチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイル
グリセロール、

2-0-(2-エチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイル
グリセロール、

2-0-(2-n-プロピルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレ
イルグリセロール、

2-0-(2-ブチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイル
グリセロール、

2-0-(2-アミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセ
ロール、

2-0-[2-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]
カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、

2-0-[2-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]
カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、

2-0-[2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]カル
バモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、

2-0-[2-(N-(2-ジエチルアミノ)エチル-N-メチルアミノ)エ
チル]カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、

2-0-[2-(4-メチルピペラジノ)エチル]カルバモイル-1,3-0-
ジオレイルグリセロール、

2-0-(2-モルホリノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグ

リセロール、

2-0- (2-ピペリジノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジオレイルグ
リセロール、

2-0- (2-ピロリジノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジオレイルグ
リセロール、

2-0- (2-ジメチルアミノエチル) チオカルバモイル-1,3-0- ジオ
レイルグリセロール、

2-0- (2-ジェチルアミノエチル) チオカルバモイル-1,3-0- ジオ
レイルグリセロール、

2-0- [2-(N,N- ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル] チオ
カルバモイル-1,3-0- ジオレイルグリセロール、

2-0- (2-ピロリジノエチル) チオカルバモイル-1,3-0- ジオレイ
ルグリセロール、

2-0- (2-ジメチルアミノエチル) スルファモイル-1,3-0- ジオレ
イルグリセロール、

2-0- (2-ジェチルアミノエチル) スルファモイル-1,3-0- ジオレ
イルグリセロール、

2-0- [2-(N,N- ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル] スル
ファモイル-1,3-0- ジオレイルグリセロール、

2-0- (2-ピロリジノエチル) スルファモイル-1,3-0- ジオレイル
グリセロール、

2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1,3-0- ジラウリルグリセ
ロール、

2-0- (4-ジェチルアミノブタノイル) -1,3-0- ジパルミチルグリ

セロール、

2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジリノレイルグリセロール、

2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1-0- オレイル-3-0- パルミチルグリセロール、

2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1-0- リノレイル-3-0- オレイルグリセロール、

2-0- (3-ジメチルアミノプロピオニル) -1, 3-0- ジオレイルグリセロール、

2-0- (5-ジメチルアミノペンタノイル) -1, 3-0- ジオレイルグリセロール、

2-0- (4-ジ-n-プロピルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジオレイルグリセロール、

2-0- (4-ジイソプロピルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジオレイルグリセロール、

2-0- [4-(N-エチル-N-メチル)アミノブタノイル] -1, 3-0- ジオレイルグリセロール、

2-0- (4-エチルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジオレイルグリセロール、

2-0- [4-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ブタノイル] -1, 3-0- ジオレイルグリセロール、

2-0- [4-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ブタノイル] -1, 3-0- ジオレイルグリセロール、

2-0- [4-(N-(2-ジエチルアミノ)エチル-N-メチルアミノ)ブ

タノイル]-1,3-0- ジオレイルグリセロール、
2-0-[4-(4-メチルピペラジノ)ブタノイル]-1,3-0- ジオレイ
ルグリセロール、
2-0-(4-モルホリノブタノイル)-1,3-0- ジオレイルグリセロー
ル、
2-0-(4-ピロリジノブタノイル)-1,3-0- ジオレイルグリセロー
ル、
2-0-(4-ピペリジノブタノイル)-1,3-0- ジオレイルグリセロー
ル、
0-(2-ジエチルアミノエチル)-0'-(1,3-ジオレイルオキシプロピ
ル)メチルホスホネート、
0-(2-ジメチルアミノエチル)-0'-(1,3-ジオレイルオキシプロバ
ン-2-イル)メチルホスホネート、
0-[2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]-0'-(1
.3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)メチルホスホネート、
0-(2-ピロリジノエチル)-0'-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2
-イル)メチルホスホネート、
2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0- ジラウロ
イルグリセロール、
2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0- ジミリス
トイルグリセロール、
2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0- ジパルミ
トイルグリセロール、
2-0-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0- ジパルミ

トイルグリセロール、

2-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1, 3-0- ジオレオ
イルグリセロール、

2-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1, 3-0- ジリノレ
ニルグリセロール、

2-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1-0- オレオイル
-3-0- パルミトイルグリセロール、

2-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1-0- リノレニル
-3-0- オレオイルグリセロール、

2-0- (ジメチルアミノメチル) カルバモイル-1, 3-0- ジオレオイ
ルグリセロール、

2-0- (3-ジメチルアミノプロピル) カルバモイル-1, 3-0- ジオレ
オイルグリセロール、

2-0- (2-ジエチルアミノエチル) カルバモイル-1, 3-0- ジオレオ
イルグリセロール、

2-0- (2-ジ-n- プロピルアミノエチル) カルバモイル-1, 3-0- ジ
オレオイルグリセロール、

2-0- (2-ジイソプロピルアミノエチル) カルバモイル-1, 3-0- ジ
オレオイルグリセロール、

2-0- [2-(N- エチル-N- メチルアミノ) エチル] カルバモイル-1
, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- [2-(N- メチル-N-n- ブチルアミノ) エチル] カルバモイル
-1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- (2- エチルアミノエチル) カルバモイル-1, 3-0- ジオレオイ

ルグリセロール、

2-0- [2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]カルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、

2-0- [2-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]カルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、

2-0- [2-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]カルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、

2-0- [2-(N-(2-ジエチルアミノ)エチル-N-メチルアミノ)エチル]カルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、

2-0- [2-(N,N,N',N'-テトラメチルグアミジノ)エチル]カルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、

2-0- (2-モルホリノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、

2-0- (2-ピペリジノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、

2-0- (2-ピロリジノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、

2-0- [2-(4-エチルピペラジノ)エチル]カルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、

2-0- [2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ)エチル]カルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、

2-0- (2-ジエチルアミノエチル)チオカルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、

2-0- (2-ジメチルアミノエチル)チオカルバモイル-1,3-0-ジオ

レオイルグリセロール、

2-0- [2- (N, N-ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル] チオカルバモイル-1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- (2-ピロリジノエチル) チオカルバモイル-1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- (2-ジエチルアミノエチル) スルファモイル-1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- (2-ジメチルアミノエチル) スルファモイル-1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- [2- N, N- ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノエチル] スルファモイル-1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- (2-ピロリジノエチル) スルファモイル-1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- (3- ジエチルアミノプロピオニル) -1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジラウロイルグリセロール、

2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジミリストイルグリセロール、

2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジパルミトイグルグリセロール、

2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジリノレニルグリ

セロール、

2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1-0- オレオイル-3-0- パルミトイグルギリセロール、

2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1-0- リノレンイル-3-0- オレオイルグルギリセロール、

2-0- (3-ジメチルアミノプロピオニル) -1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- (5-ジメチルアミノペンタノイル) -1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- (4-ジェチルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- (4-ジ-n-プロピルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- (4-ジイソプロピルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- [4-(N-エチル-N-メチルアミノ)ブタノイル] -1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- [4-(エチル)アミノブタノイル] -1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- [4-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ブタノイル] -1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- [4-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ブタノイル] -1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、

2-0- [4-(N-(2-ジェチルアミノ)エチル-N-メチルアミノ)ブ

タノイル]-1,3-0- ジオレオイルグリセロール、
2-0- (4-ピロリジノブタノイル)-1,3-0- ジオレオイルグリセロ
ール、
0-(2-ジメチルアミノエチル)-0'-(1,3-ジオレオイルオキシプロ
パン-2-イル) メチルホスホネート、
0-(2-アミノエチル)-0'-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2
-イル) メチルホスホネート、
0-(2-ジエチルアミノエチル)-0'-(1,3-ジオレオイルオキシプロ
パン-2-イル) メチルホスホネート、
2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジラウリルオキシプロピル) カ
ルバメート、

ルバメート、

2-ジエチルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、

2-ジ-n-プロピルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、

2-ジ-n-ブチルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、

2-エチルメチルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、

2-(N-エチル-N-メチルアミノ) エチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、

2-エチルアミノブチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、

2-n-プロピルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、

2-[N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、

2-[N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、

2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、

2-[N-(2-ジエチルアミノ) エチル-N-メチルアミノ] エチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、

2-(4-メチルピペラジノ) エチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロ

ピル) カルバメート、

2-モルホリノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、

2-ピペリジノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、

2-ピロリジノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) チオカルバメート、

2-ジエチルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) チオカルバメート、

2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) チオカルバメート、

2-ピロリジノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) チオカルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) スルファメート、

2-ジエチルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) スルファメート、

2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) スルファメート、

2-ピロリジノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) スルファメート、

N-(2,3-ジオレイルオキシ) プロピル-4-ジメチルアミノブチル

アミド、

N-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル-4-ジェチルアミノブチル
アミド、

N-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル-4-[N,N-ジ-(2-ヒドロキ
シエチル)アミノ]ブチルアミド、

N-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル-4-ピロリジノブチルアミ
ド、

2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジラウロイルオキシプロピル)
カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジミリストイルオキシプロピル)
カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジパルミトイルオキシプロピル)
カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)
カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジリノレニルオキシプロピル)
カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(2-オレオイルオキシ-3-パルミトイ
ルオキシプロピル) カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(2-リノレニルオキシ-3-オレオイル
オキシプロピル) カルバメート、

2-ジエチルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)
カルバメート、

3-ジメチルアミノプロピル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)
カルバメート、

2-ジイソプロピルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロ
ピル) カルバメート、

2-ジ-n-プロピルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロ
ピル) カルバメート、

2-(N-エチル-N-メチルアミノ) エチル N-(2,3-ジオレオイルオ
キシプロピル) カルバメート、

2-エチルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル) カルバメート、

2-[N-メチル- N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル) カルバメート、

2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル) カルバメート、

2-[N-(2-ジエチルアミノ) エチル-N-メチルアミノ] エチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル) カルバメート、

2-ピペリジノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル) カルバメート、

2-ピロリジノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル) カルバメート、

2-アミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル) カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル) チオカルバメート、

2-ジエチルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル) チオカルバメート、

2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノエチル] N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル) チオカルバメート、

2-ピロリジノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル) チオカルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル) スルファメート、

2-ジエチルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)スルファメート、

2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノエチル] N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)スルファメート、

2-ピロリジノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)スルファメート、

N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル-4-ジメチルアミノブチルアミド、

N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル-4-ジエチルアミノブチルアミド、

N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル-4-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ブチルアミド、

N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル-4-ピロリジノブチルアミド、

2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジラウリルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジミリスチルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(1-ラウリルオキシ-3-リノレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(1-ラウリルオキシ-3-リノレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(1-ミリスチルオキシ-3-オレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(1-オレイルオキシ-3-パルミチルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

3-ジメチルアミノプロピル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

4-ジメチルアミノブチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ジエチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ジ-n-プロピルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ジ-n-ブチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-メチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-エチルアミノブチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-n-プロピルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-n-ブチルアミノ N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2- [N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
2- [N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
2- [N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
2- [N-(2-ジエチルアミノ)エチル-N-メチルアミノ]エチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
2- (4-メチルピペラジノ)エチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
2-ピペリジノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
2-ピロリジノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)チオカルバメート、
2-ジエチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)チオカルバメート、
2- [N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)チオカルバメート、
2-ピロリジノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)チオカルバメート、
2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)スルファメート、

2-ジエチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)スルファメート、
2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)スルファメート、
2-ピロリジノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)スルファメート、
N-(4-ジメチルアミノブタノイル)-1,3-ジオレイルオキシ-1-アミノ-プロパン、
N-(4-ジエチルアミノブタノイル)-1,3-ジオレイルオキシ-1-アミノ-プロパン、
N-[4-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ブタノイル]-1,3-ジオレイルオキシ-1-アミノ-プロパン、
N-4-ピロリジノブタノイル-1,3-ジオレイルオキシ-1-アミノ-プロパン、
2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジラウロイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジミリストイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジパルミトイールオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジリノレニルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(1-オレオイルオキシ-3-パルミトイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(1-リノレンイルオキシ-3-オレオイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ジエチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

3-ジメチルアミノプロピル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ジイソプロピルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ジ-n-プロピルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-エチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-[N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-[N-(2-ジエチルアミノ)エチル-N-メチルアミノ]エチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ピペリジノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ピロリジノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-アミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)チオカルバメート、

2-ジエチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)チオカルバメート、

2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)チオカルバメート、

2-ピロリジノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)チオカルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)スルファメート、

2-ジエチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)スルファメート、

2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)スルファメート、

2-ピロリジノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル)スルファメート、

N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル-4-ジメチルアミノブチルアミド、

N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル-4-ジエチルアミノブチルアミド、

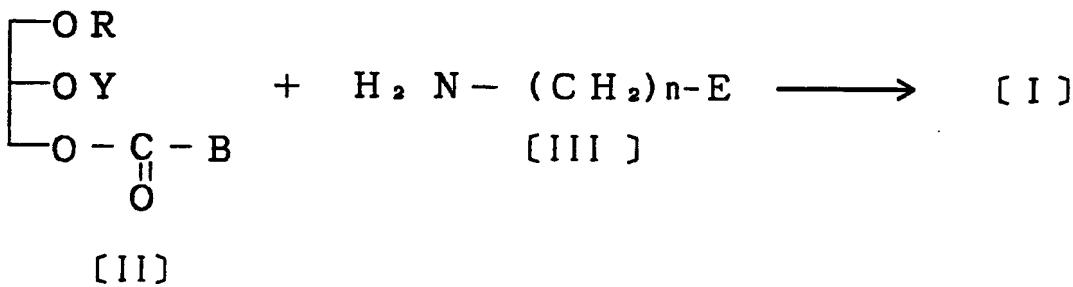
N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル-4-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ブチルアミド、

N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル-4-ピロリジノブチルアミド。

一般式 [I] で表される化合物のうち、例えば、3-0-(4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-0-ジオレイルグリセロール、3-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、3-0-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、2-0-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール等が好ましい。特に、3-0-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロールが好ましい。

化合物 [I] は、例えば、以下の方法により取得することができる。

(1) R' が O Y で、A が -O-C(=O)-NH- の場合



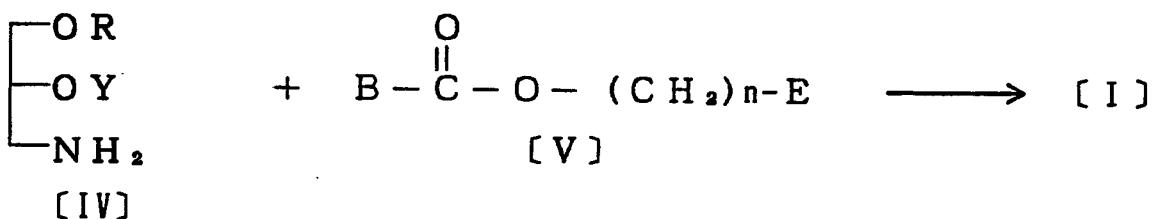
(式中、B は、例えば、イミダゾリル、ハロゲン、フェノキシ等を挙げることができる。ハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素等を挙げることができる。R、Y、E、n は、前記と同じである。)

化合物 [I] は、上式のように [II] と [III] とを反応させて

合成することができる。

この〔II〕と〔III〕との反応は、〔II〕1当量に対し〔III〕を1～3当量用い、溶媒の存在下、0℃～150℃で1～20時間行うことができる。反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ピリジン、トルエン、ベンゼン、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、クロロホルムなどを挙げることができる。なお、反応を促進するためにトリエチルアミン等の塩基を加えてもよい。また、〔III〕を上記溶媒中、水素化ナトリウムやn-ブチルリチウム等で金属塩に変換した後に〔II〕と反応させててもよい。

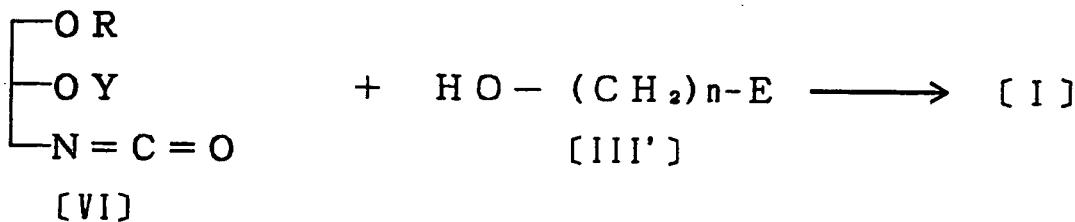
(2) R' がOYで、Aが-NH-C(=O)-O-の場合



(式中、B、R、Y、E、nは、前記と同じである。)

化合物〔I〕は、上記(1)の反応条件に準じ、上式のように〔IV〕と〔V〕とを反応させて合成することができる。

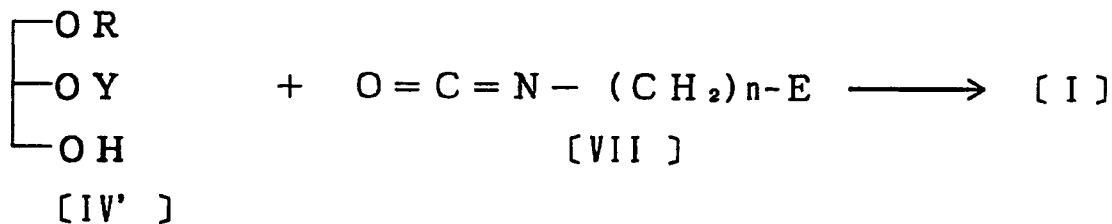
(3) R' がOYで、Aが-NH-C(=O)-O-の場合



(式中、R、Y、E、nは、前記と同じである。)

化合物 [I] は、上記(1) の反応条件に準じ、上式のように [VI] と [III'] とを反応させて合成することができる。

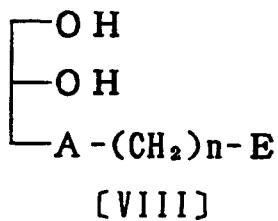
(4) R¹ がOYで、Aが-O-C(=O)-NH-の場合



(式中、R、Y、E、nは、前記と同じである。)

化合物 [I] は、上記(1) の反応条件に準じ、上式のように [IV'] と [VII] とを反応させて合成することができる。

(5) R¹ がOYで、R² が-A-(CH₂)_n-Bの場合



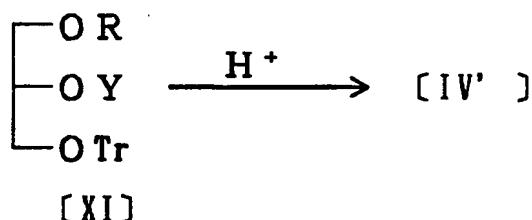
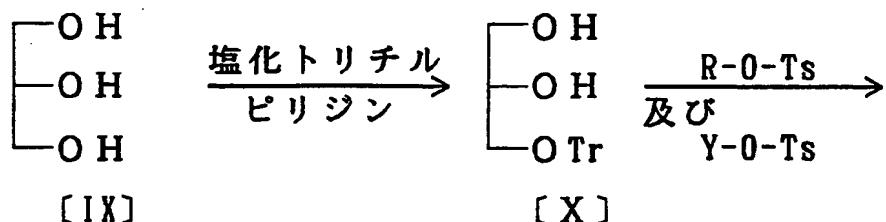
(式中、A、E、nは、前記と同じである。)

で表される化合物の水酸基を常法によりR、Yで表される置換基に置換させることにより化合物 [I] を合成することができる。この合成法は、R、Yが脂肪酸残基である場合に好ましい。

<原料 [IV]、[IV']、[V]、[VI]、[VII]、[VIII] の合成 >

(1) 原料 [IV'] の合成

原料 [IV'] は、例えば以下の反応式に従って合成することができる。



(式中、Trはトリチル基を、Tsはトシル基をそれぞれ表し、R、Yは前記と同じである。)

(2) 原料 [IV] の合成

原料 [IV] は、例えば次の方法により合成することができる。

化合物 [IV'] から、例えば、アジド化した後に還元する等の常法により合成することができる。

(3) 原料 [V] の合成

例えば、Bがイミダゾリルの原料 [V] は、化合物 [III'] をピリジン中、室温下でN,N'-カルボニルジイミダゾールと反応させることにより合成することができる。

(4) 原料 [VI] の合成

原料 [VI] は、化合物 [IV] にジホスゲンを反応させることによ

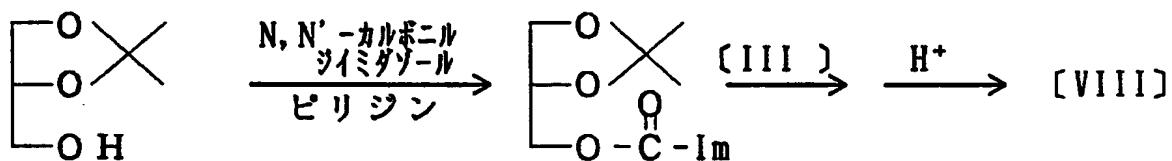
り合成することができる。

(5) 原料 [VII] の合成

原料 [VII] は、例えば化合物 [III] にジホスゲンを反応させることにより、又は $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{E}$ (式中、n、Eは、前記と同じである。) で表される化合物にDPPA (ジフェニルホスホリルアジド) をトリエチルアミンのような3級アミンの存在下、0～150℃で反応させた後、更にピリジンのような3級アミンの存在下、0～150℃で反応させることにより容易に合成することができる。

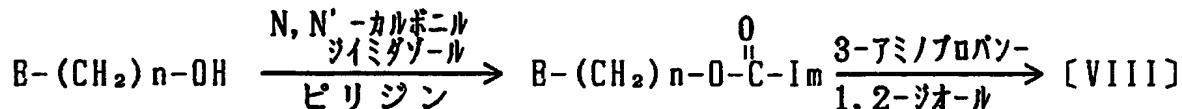
(6) 原料 [VIII] の合成

① A が $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ のものは、例えば次に示す反応式に従って合成することができる。



(式中、Imはイミダゾリル基を表す。)

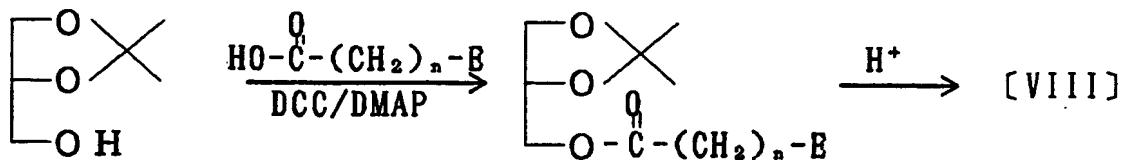
② A が $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ のものは、例えば次に示す反応式に従って合成することができる。



(式中、Imはイミダゾリル基を表し、E、nは、前記と同じである。)

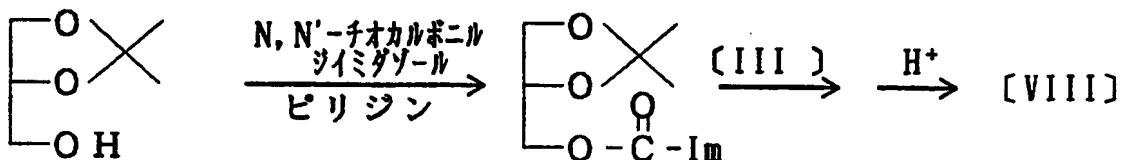
③ A が $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ のものは、例えば次に示す反応式に従って合成

することができる。



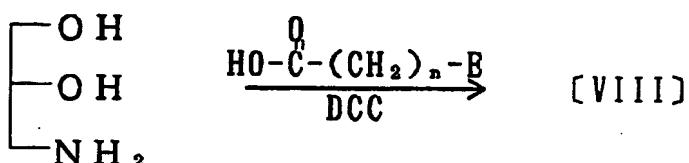
(式中、DCC はジシクロヘキシリカルボジイミドを、DMAPは4-N,N-ジメチルアミノピリジンを表す。E、nは、前記と同じである。)

④ A が-O-C(=S)-NH-のものは、例えば次に示す反応式に従って合成することができる。



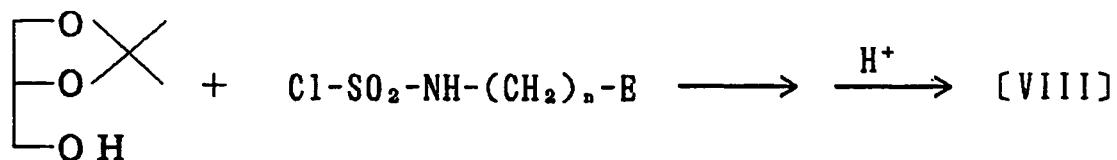
(式中、Imはイミダゾリル基を表す。)

⑤ A が-NH-C(=O)-のものは、例えば次に示す反応式に従って合成することができる。



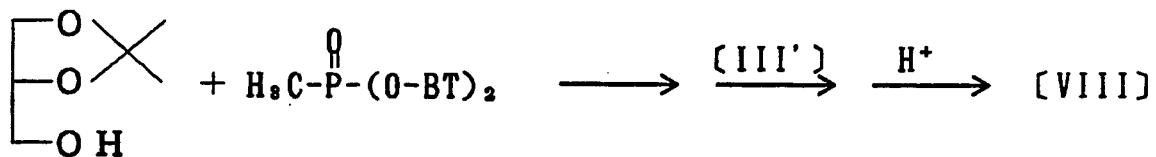
(式中、DCC はジシクロヘキシリカルボジイミドを表す。E、nは、前記と同じである。)

⑥ A が-OSO₂-NH- のものは、例えば次に示す反応式に従って合成することができる。



(式中、E、nは、前記と同じである。)

⑦Aが-O-P(=O)(-CH₃)-O-のものは、例えば次に示す反応式に従って合成することができる。



(式中、BTは1-ベンゾトリアゾリル基を表す。)

化合物〔I〕と併用するリン脂質としては、例えば、ホスファチジルエタノールアミン(phosphatidyl ethanolamine)、ホスファチジルコリン(phosphatidyl choline)等を挙げることができる。

化合物〔I〕とリン脂質との構成比率は、0.1:9.9~9.9:0.1(化合物〔I〕:リン脂質(モル比))が適当であり、1:9~9:1(化合物〔I〕:リン脂質(モル比))が好ましく、1:3~3:1(化合物〔I〕:リン脂質(モル比))がより好ましい。

本発明に係る医薬組成物(以下、「本発明組成物」という)において、脂質デバイスは、脂質懸濁液、リポソーム、その他の形態のいずれの形態であってもよい。

化合物〔I〕とリン脂質との脂質デバイスは、例えば、化合物〔I〕とリン脂質とを単に水を加えて混合するだけで調製すること

ができる。また、化合物〔I〕とリン脂質とをクロロホルムに溶解し、次いで窒素ガスを吹きつけながら充分にクロロホルムを除去し、その後、水を加え充分に攪拌し、数分間超音波処理を行って調製することができる。

一本鎖核酸コポリマーとしては、ポリ（アデニル酸ーウリジル酸）、ポリ（イノシン酸ーウリジル酸）等を挙げることができる。2つの構成塩基の配列は、規則的であっても不規則であってもよい。規則的とは、2つの構成塩基の配列が1つずつ交互になっていること、又は各塩基が一定数のブロックを形成し、2つの塩基の各ブロックが交互になっていることをいう。この中、2つの構成塩基の配列が交互になっている一本鎖核酸コポリマーが好ましい。また、ポリ（アデニル酸ーウリジル酸）の交互変換核酸コポリマーが好ましい。本発明において使用しうる一本鎖核酸コポリマーの塩基数については、特に制限はないが、10～5,000が適当である。

本発明に係る一本鎖核酸コポリマーは、本発明組成物中そのもの自身会合し、見掛け上二重鎖を形成していてもよい。また、一本鎖核酸コポリマーの一部分が会合し見掛け上の二重鎖を形成していてもよい。

脂質デバイスと一本鎖核酸コポリマーとの比率は、重量比で1:0.1～1:10（脂質デバイス：一本鎖核酸コポリマー）が好ましい。

本発明組成物は、脂質デバイスに一本鎖核酸コポリマーを加え適当に攪拌することにより調製することができる。また、脂質デバイスの製造過程において、一本鎖核酸コポリマーを加えることにより調製することもできる。

本発明組成物は、投与単位形態で投与することが望ましく、人を含む動物に対し、静脈内投与、動脈内投与、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与等）又は経直腸的に投与することができる。特に静脈内投与、動脈内投与、局所投与が好ましい。これらの投与方法に適した剤型、例えば各種の注射剤、経口剤、吸入剤、点眼剤、軟膏剤、坐剤等で投与されるのはもちろんである。

本発明組成物の用量は、薬物、剤型、年齢や体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調製することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、1日あたり、 $0.1\text{mg} \sim 10\text{g}/\text{日}/\text{ヒト}$ の範囲が、好ましくは、 $1\text{mg} \sim 500\text{mg}/\text{日}/\text{ヒト}$ の範囲が一般的である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日1～数回投与又は1～数日の間隔で投与することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例等を挙げて本発明を更に詳しく説明する。

参考例 1 1,2-0-ジオレイルグリセロールの合成

(1) グリセロール4.6g (50mmol) をピリジン50mlに溶解し、塩化トリチル13.9g (50mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加えエーテル抽出した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル／クロロホルム－メタノール）により精製し、1-0-トリチルグリセロール9.5g (59%)を得た。

(2) 1-0-トリチルグリセロール3.22g (10mmol) をキシレン 120mlに溶解し、アルゴン雰囲気下、t-ブトキシカリウム3.36g (30mmol) を

加え、5分間攪拌後、オレイル-p-トルエンスルホネート12.8g(30mmol)のキシレン溶液30mlを滴下し、減圧下(20~30mmHg)室温で30分間、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷水にあけ、エーテル抽出、水洗、乾燥後、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/n-ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、1,2-O-ジオレイル-3-O-トリチルグリセロール6.10g(73%)を得た。

(3) 1,2-O-ジオレイル-3-O-トリチルグリセロール6.10g(7.3 mmol)を5%トリクロロ酢酸/塩化メチレン(w/v)溶液50mlとともに室温下、1時間反応させ、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄した後、乾燥、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル/クロロホルム)により精製し、標記化合物3.75g(87%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz, CH₃ × 2), 1.14-1.44(44H, m, CH₂ × 22), 1.48-1.68(4H, m, OCH₂CH₂ × 2), 1.90-2.10(8H, m, CH=CHCH₂ × 4), 3.38-3.78(9H, m, OCH₂ × 4及びOCH), 5.26-5.45(4H, m, CH=CH × 2)

MS(FAB) : 593 (M+H)⁺

参考例2 2,3-ジオレイルオキシプロピルアミンの合成

(1) 1,2-O-ジオレイルグリセロール1.00g(1.7 mmol)、リチウムアジド0.83g(17mmol)、トリフェニルホスフィン0.89g(3.4 mmol)、四臭化炭素1.13g(3.4 mmol)の混合物にN,N-ジメチルホルムアミド10mlを一気に加え室温で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、エーテル抽出した。エーテル層を水洗し、乾燥し、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/n-

ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、2,3-ジオレイルオキシプロピルアジドを油状物として1.03g(100%)を得た。

IR(neat, cm⁻¹) : 2920, 2850, 2100

(2) リチウムアルミニウムハイドライド75mg(2mmol)をテトラヒドロフラン30mlに懸濁させ、これに氷冷下、2,3-ジオレイルオキシプロピルアジド1.03g(1.7 mmol)を滴下し、30分間攪拌後、更に室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を冰水にあけ、エーテル抽出し、水洗し、乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル／塩化メチレン-メタノール)に付し、無色油状物の標記化合物0.98g(98%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz, CH₃ × 2), 1.17-1.45(44H, m, CH₂ × 22), 1.48-1.70(4H, m, OCH₂CH₂ × 2), 1.90-2.14(8H, m, CH=CHCH₂ × 4), 2.64-2.91(2H, m, NCH₂), 3.30-3.78(9H, m, OCH₂ × 3及びOCH), 5.25-5.46(4H, m, CH=CH × 2)

MS(FAB) : 592(M+H)⁺

参考例3 1,3-0-ジオレイルグリセロールの合成

(1) グリセロール1.00g(11mmol)とイミダゾール2.96g(43mmol)とをピリジンに溶解し、共沸留去し、得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド15mlに溶解した。この溶液に氷冷下、t-ブチルジメチルシリルクロライド3.60g(24mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。次いで洗浄物を乾燥し、濃縮して1,3-0-ジ-(t-ブチルジメチルシリル)グリセロール3.45g(99%)を得た。

(2) 1, 3-0-ジ-(t-ブチルジメチルシリル) グリセロール3.45g(11mmol) をジオキサンに溶解後、ピリジウム p-トルエンスルホネート3.03g(12mmol) を加えた。この懸濁液に氷冷下ジヒドロフラン16.5ml(22mmol) を徐々に加え、1時間攪拌後、室温に戻し終夜反応した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を塩化メチレンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とで処理し、塩化メチレン層を水洗し、乾燥し、濃縮して1, 3-0-ジ-(t-ブチルジメチルシリル)-2-0-テトラヒドロフラニルグリセロール4.25g(100%)を得た。

(3) 1, 3-0-ジ-(t-ブチルジメチルシリル)-2-0-テトラヒドロフラニルグリセロール4.25g(11mmol) のテトラヒドロフラン30ml溶液にテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライド(1mol/l in THF) 30mlを滴下し、室温で2時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に付し、2-0-テトラヒドロフラニルグリセロール1.70g(96%)を得た。

(4) 2-0-テトラヒドロフラニルグリセロール854mg(5.3mmol) をキシレン30mlに溶解し、アルゴン雰囲気下、t-ブトキシカリウム1.78g(15.9mmol) を加え、5分間攪拌後、オレイル-p-トルエンスルホネート6.71g(15.9mmol) のキシレン溶液10mlを滴下し、減圧下(20~30mmHg)、室温で30分間、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷水にあけ、エーテル抽出し、水洗し、乾燥した後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/クロロホルム)により精製し、1, 3-0-ジオレイル-2-0-テトラヒドロフラニルグリセロール628mg(18%)を黄色油状物として得た。

(5) 1,3-0-ジオレイル-2-0- テトラヒドロフラニルグリセロール 628mg (0.95 mmol) をテトラヒドロフラン30mlに溶解し、10% 希塩酸 5mlを加え、終夜攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、エーテル抽出した。次いで乾燥し、濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル/n-ヘキサン-酢酸エチル）に付し、無色油状物の標記化合物 321mg (57%)を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (6H, t, J=6Hz, CH₃ × 2) , 1.14-1.26 (44H, m, CH₂ × 22), 1.49-1.68 (4H, m, OCH₂CH₂ × 2) , 1.98-2.13 (8H, m, CH=CHCH₂ × 4) , 3.37-3.56 (8H, m, OCH₂ × 4) , 3.95 (1H, brs, OC H), 5.27-5.46 (4H, m, CH=CH × 2)

MS (FAB) : 593 (M+H)⁺

参考例 4 1,3-ジオレイルオキシ-2- プロピルアミンの合成

(1) 1,3-0-ジオレイルグリセロール150mg (0.25mmol) をピリジン 5 mlに溶解し、塩化p-トルエンスルホニル77mg (0.40mmol) を加え、60℃に加熱し、2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、エーテル抽出した。その後乾燥し、1,3-0-ジオレイル-2-0-(p-トルエンスルホニル) グリセロール150mg (80%)を黄色油状物として得た。

(2) 得られた1,3-0-ジオレイル-2-0-(p-トルエンスルホニル) グリセロール150mg (80%)、リチウムアジド30mg (0.6mmol) 、N,N-ジメチルホルムアミド 5mlの混合物を100 ℃で2時間攪拌した。反応冷却後、溶媒を留去し、水を加えてエーテル抽出した。次いで、水洗し、乾燥し、濃縮し、1,3-ジオレイルオキシ-2- プロピルアジド125mg (

99%)を淡褐色油状物として得た。

(3) リチウムアルミニウムハイドライド 8 mg(0.2mmol) をテトラヒドロフラン 3 mlに懸濁させ、これに氷冷下、1,3-ジオレイルオキシ-2-プロピルアジド 125mg(0.2mmol)を滴下し、0 ℃で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水にあけ、エーテル抽出し、水洗し、乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル／塩化メチレン—メタノール）に付し、無色油状物の標記化合物 104mg(89%)を得た。

参考例 5 1,2-0-ジオレオイルグリセロールの合成

(1) グリセリン 1g(0.011mol)をピリジンに溶解し、共沸留去した。得られた残渣をピリジン 30mlに溶解し、氷冷下ジメトキシトリチルクロライド 4.05g(0.012mol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、メタノール 5mlを加えて30分攪拌し、減圧下溶媒を留去した。そして、残渣に塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル／塩化メチレン—メタノール、0.1%ピリジン）に付し、1-0-ジメトキシトリチルグリセロール 2.58g(60.2%)を得た。

(2) 得られた1-0-ジメトキシトリチルグリセロール 290mg(0.735mmol)をピリジンに溶解して共沸留去し、得られた残渣をピリジン 5mlに溶解し、氷冷下オレオイルクロライド 669mg(2.223mmol)を加え、50 ℃にて6時間反応した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、残渣に塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル／n-ヘキサン—塩化メチレン）に付し、1-0-ジメトキシトリチル-2,3-0

- ジオレオイルグリセロール519mg(76.5%)を得た。

¹H-NMR(60MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, m), 1.27(40H, brs.), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 3.10-3.30(2H, m), 3.79(6H, s), 4.20-4.40(2H, m), 5.10-5.50(5H, m), 6.70-7.40(13H, m)

(3) 得られた1-O-ジメトキシトリチル-2,3-O-ジオレオイルグリセロール218mg(0.236mmol)を5%ギ酸-塩化メチレン溶液10mlに溶解し、10分間反応した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、有機層をさらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/n-ヘキサン-塩化メチレン-メタノール)に付し、標記化合物100mg(68.0%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(40H, brs.), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.28-2.40(4H, m), 3.72(2H, d, J=6Hz), 4.10-4.40(2H, m), 5.00-5.12(1H, m), 5.30-5.40(4H, m)

MS(FAB) : 621 (M+H)⁺

参考例 6 1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

(1) 2-O-(t-ブチルジメチルシリル)グリセロール2.75g(0.013mol)をピリジン60mlに溶解し、氷冷下オレオイルクロライド8.82g(0.028mol)を加え、50℃にて15時間反応した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥濃縮して、1,3-O-ジオレオイル-2-O-(t-ブチルジメチルシリル)グリセロールを得た。

(2) 得られた1,3-O-ジオレオイル-2-O-(t-ブチルジメチルシリル)

グリセロールに0.1Mテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライド-テトラヒドロフラン溶液266mlを加え、室温にて30分反応し、反応終了後、減圧下溶媒を留去し、残渣に塩化メチレンを加え、水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル／酢酸エチル-n-ヘキサン）に付し、標記化合物3.97g(48.0%;2-O-t-ブチルジメチルシリルグリセロールより)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(40H, brs.), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.34(4H, t, J=8Hz), 4.10-4.22(5H, m), 5.30-5.40(4H, m)

MS(FAB) : 621 (M+H)⁺

参考例7 1,3-O-ジオレオイル-2-O-(2-プロモエチル)カルバモイルグリセロールの合成

(1) 1,3-O-ジオレオイルグリセロール230mg(0.37mmol)をピリジンに溶解し、共沸留去した。得られた残渣をピリジン5mlに溶解し、N,N'-カルボニルジイミダゾール120mg(0.740mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、5%リン酸二水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、2-アミノエタノール45mg(0.737mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、5%リン酸二水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル／塩化メチレン-メタノール）に付し、1,3-O-ジオレオイル-2-O-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルグリセロール204mg(79.5%)を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (6H, t, J=6Hz), 1.28 (40H, brs.), 1.50-1.80 (4H, m) , 1.90-2.10 (8H, m) , 2.34 (4H, t, J=8Hz), 3.28-3.40 (2H, m), 3.64-3.80 (2H, m) , 4.20-4.40 (4H, m), 5.06-5.20 (2H, m), 5.30-5.50 (4H, m)

MS (FAB) : 690 (M-OH)⁺

(2) 得られた1,3-0-ジオレオイル-2-0-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルグリセロール160mg(0.226mmol)、四臭化炭素150mg(0.452mmol)、トリフェニルホスフィン120mg(0.458mmol)の混合物に、N,N-ジメチルホルムアミド10mlを一気に加え室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/酢酸エチル-n-ヘキサン)に付し、標記化合物91mg(52.2%)を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 0.86 (6H, t, J=6Hz), 1.28 (40H, brs.), 1.50-1.70 (4H, m) , 1.90-2.10 (8H, m) , 2.31 (4H, t, J=8Hz), 3.40-3.52 (2H, m), 3.52-3.70 (2H, m) , 4.20-4.44 (4H, m), 5.06-5.20 (2H, m), 5.25-5.40 (4H, m)

MS (FAB) : 770 (M)⁺

合成例 1 3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

1,2-O-ジオレイルグリセロール2.00g(3.4 mmol) のピリジン溶液25mlにN,N'-カルボニルジイミダゾール0.66g(4.1 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、5%リン酸二水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン595mg(6.8 mmol) を加え、終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、塩化メチレン抽出し、水洗、乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/クロロホルム-メタノール)に付し、標記化合物2.18g(91%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=7Hz, CH₃ × 2), 1.16-1.44(44H, m, CH₂ × 22), 1.47-1.68(4H, m, OCH₂CH₂ × 2), 1.84-2.12(8H, m, CH=CHCH₂ × 4), 2.20(6H, s, N(CH₃)₂), 2.39(2H, t, J=6Hz, NCH₂), 3.18-3.31(2H, m, CONHC H₂), 3.36-3.64(7H, m, OCH₂ × 3 及び OCH), 4.03-4.26(2H, m, CH₂OCO), 5.22(1H, brs, NHCO), 5.28-5.43(4H, m, CH=CH × 2)

MS(FAB) : 707 (M+H)⁺

合成例 2 3-O-(2-メチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

合成例1においてN,N-ジメチルエチレンジアミンの代わりにN-メチルエチレンジアミンを用いて、合成例1と同様に標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz) , 1.28(44H, brs), 1.50-1.60(4H, m) , 1.90-2.10(8H, m) , 2.43(3H, s), 2.71(2H, t, J=6Hz), 3.28(2H, q, J=6Hz), 3.40-3.70(7H, m), 4.05-4.26(2H, m), 5.14(1H, brs), 5.30-5.44(4H, m)

MS(FAB) : 693 (M+H)⁺

合成例 3 3-O-(2-アミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

合成例 1においてN,N-ジメチルエレンジアミンの代わりにN-トリアリチルエレンジアミンを用いて、合成例 1と同様にして得た化合物を5%トリクロロ酢酸／塩化メチレンにて処理した後、同様の精製法にて標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz) , 1.28(44H, brs), 1.50-1.60(4H, m) , 1.90-2.10(8H, m) , 3.10-3.20(2H, m), 3.40-3.70(9H, m), 4.04-4.26(2H, m), 5.30-5.45(4H, m), 6.20(1H, brs)

MS(FAB) : 679 (M+H)⁺

合成例 4 3-O-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

N,N-ジメチルエレンジアミンの代わりに、N,N-ジエチルエレンジアミンを用い、合成例 1と同様に標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.87(6H, t, J=6Hz) , 1.01(6H, t, J=6Hz), 1.27(44H, brs), 1.46-1.62(4H, m) , 1.90-2.10(8H, m) , 2.48-2.62(6H, m), 3.18-3.30(2H, m), 3.38-3.66(7H, m), 4.04-4.24(2H, m), 5.24-5.44(5H, m)

MS(FAB) : 735 ($M + H$)⁺

合成例 5 3-O-(4-ジメチルアミノブチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

N,N-ジメチルエチレンジアミンの代わりに、4-ジメチルアミノブチルアミンを用い、合成例1と同様に標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(44H, brs), 1.46-1.70(8H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.39(6H, s), 2.44-2.56(2H, m), 3.10-3.24(2H, m), 3.36-3.70(7H, m), 4.00-4.24(2H, m), 5.18-5.42(5H, m)

MS(FAB) : 736 ($M + H$)⁺

合成例 6 3-O-(2-ジメチルアミノエチル)チオカルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

合成例1においてN,N'-カルボニルジイミダゾールの代わりにN,N'-チオカルボニルジイミダゾールを用いて、合成例1と同様に標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(44H, brs), 1.50-1.60(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.21(6H, d, J=4Hz), 2.36-2.54(2H, m), 3.30-3.80(9H, m), 4.40-4.70(2H, m), 5.26-5.45(4H, m)

MS(FAB) : 723 ($M + H$)⁺

合成例 7 3-O-(4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

1,2-O-ジオレイルグリセロール120mg(0.20mmol)を塩化メチレン-N,N-ジメチルホルムアミド(1:2)6mLに溶解し、4-ジメチルアミ

ノ 酪酸・塩酸塩168mg(1mmol)を加え、更にN,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)206mg(1mmol)、4-ジメチルアミノピリジン25mg(0.2mmol)を加え、室温下、終夜反応した。析出ウレアをグラスフィルターでろ去後、ろ液を減圧濃縮乾固し、塩化メチレン飽和炭酸水素ナトリウム液で分液処理後、塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、その後減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に付し、標記化合物123mg(87%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.20-1.40(44H, m), 1.45-1.60(4H, m), 1.70-1.90(2H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.22(6H, s), 2.30(2H, t, J=8Hz), 2.36(2H, t, J=8Hz), 3.38-3.85(7H, m), 4.04-4.30(2H, m), 5.30-5.45(4H, m)

MS(RAB) : 706 (M+H)⁺

合成例 8 3-O-(N,N-ジメチルアミノアセチル)-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

N,N-ジメチルグリシン572mg(5.547mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド22mlと塩化メチレン11mlの混合溶媒に懸濁し、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)1736mg(8.414mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を1,2-O-ジオレイルグリセロール327mg(0.551mmol)のピリジン溶液12mlに溶解し、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)80mg(0.388mmol)を加え、50℃にて終夜反応した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/酢酸エ

チル-*n*-ヘキサン) に付し、標記化合物251mg(67.2%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(44H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.36(6H, s), 3.23(2H, s), 3.40-3.70(7H, m), 4.00-4.20(2H, m), 5.20-5.40(4H, m)

MS(FAB) : 678 (M+H)⁺

合成例 9 3-O-(4-ジエチルアミノブタノイル)-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

(1) 1,2-O-ジオレイルグリセロール300mg(0.51mmol)を無水ピリジン5mlに溶解し、4-プロモブチリルクロライド188mg(1.01mmol)を氷冷下加えた。そして、室温まで昇温した後、50℃にて1時間反応した。溶媒を留去後、塩化メチレン-飽和炭酸水素ナトリウム液で分液後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に付し、プロモ体159mg(42%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.27(44H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.20(10H, m), 2.53(2H, t, J=8Hz), 3.40-3.70(9H, m), 4.05-4.30(2H, m), 5.25-5.45(4H, m)

(2) 上記プロモ体130mg(0.18mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド-イソプロピルアルコール-クロロホルム(1:1:1)6mlに溶解し、ジエチルアミン1ml、N,N-ジイソプロピルエチルアミン70mg(0.54mmol)を加えて、60℃にて20時間加熱反応した後、更に80℃で6時間反応した。溶媒を減圧留去後、塩化メチレン-水で分液し、塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に

付し、標記化合物63mg(50%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.04(6H, t, J=6Hz), 1.27(44H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.80(2H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.37(2H, t, J=6Hz), 2.44-2.70(6H, m), 3.40-3.70(7H, m), 4.05-4.30(2H, m), 5.30-5.45(4H, m)

MS(FAB) : 734 (M+H)⁺

合成例10 N-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル-4-ジメチルアミノブチルアミドの合成

2,3-ジオレイルオキシプロピルアミン100mg(0.17mmol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、4-ジメチルアミノ酪酸・塩酸塩71mg(0.42mmol)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)105mg(0.51mmol)、4-ジメチルアミノピリジン4.1mg(0.034mmol)を加え、室温下、終夜反応した。反応後、合成例6と同様に後処理し、標記化合物115mg(96%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.20-1.40(44H, m), 1.50-1.60(4H, m), 1.70-1.90(2H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.23(6H, s), 2.24(2H, t, J=8Hz), 2.34(2H, t, J=8Hz), 3.20-3.60(9H, m), 5.30-5.42(4H, m)

MS(FAB) : 705 (M+H)⁺

合成例11 3-O-(2-ジメチルアミノエチル)スルファモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

1,2-O-ジオレイルグリセロール150mg(0.25mmol)を塩化メチレン-ピリジン(2:1)4mlに溶解し、(2-ジメチルアミノエチル)スルファモイルクロライド150mg(0.75mmol)の塩化メチレン溶液1mlを

加え、室温下、2時間反応した。反応後溶媒を減圧留去し、塩化メチレン-飽和炭酸水素ナトリウム液にて分液し、塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、その後減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル／塩化メチレン-メタノール）に付し、標記化合物34mg(18%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.20-1.40(4H, m), 1.45-1.65(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.24(6H, s), 2.48(2H, t, J=6Hz), 3.18(2H, t, J=6Hz), 3.40-3.60(6H, m), 3.60-3.75(1H, m), 4.08-4.30(2H, m), 5.30-5.40(4H, m)

MS(FAB) : 743 (M+H)⁺

合成例12 2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル)カルバメートの合成

2-ジメチルアミノエタノール45mg(0.5mmol)をピリジン2mlに溶解し、N,N'-カルボニルジイミダゾール97mg(0.6mmol)を加え、4時間攪拌した。この溶液に2,3-ジオレイルオキシプロピルアミン355mg(0.6mmol)を滴下し、一昼夜攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、残渣を塩化メチレンに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル／塩化メチレン-メタノール）により精製し、標記化合物 383mg(100%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.87(6H, t, J=6Hz, CH₃ × 2), 1.12-1.44(44H, m, CH₂ × 22), 1.46-1.64(4H, m, OCH₂CH₂ × 2), 1.88-2.12(8H, m, CH=CHCH₂ × 4), 2.37(6H, s, N(CH₃)₂), 2.54(2H, t, J=6Hz, NC H₂), 3.32-3.64(9H, m, OCH₂ × 3, OCH and NHCH₂) ,

4.16(2H, t, J=6Hz, COOCH₂), 5.17(1H, brs, NHCO), 5.26-5.46(4H, m, CH=CH×2)

MS(FAB) : 707 (M+H)⁺

合成例13 2-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-O-ジオレイルグリセロールの合成

1,3-O-ジオレイルグリセロール150mg(0.253 mmol)のピリジン溶液2mlにN,N'-カルボニルジイミダゾール82mg(0.51mmol)を加え、室温で5時間攪拌した後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、5%リン酸二水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド1.6mlに溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン45mg(0.51mmol)を加え、終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、塩化メチレン抽出し、水洗、乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/クロロホルム-メタノール)に付し、標記化合物179mg(100%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(4H, brs), 1.50-1.65(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.20(6H, s), 2.39(2H, t, J=6Hz), 3.20-3.30(2H, m), 3.34-3.55(4H, m), 3.55-3.70(4H, d, J=4Hz), 4.99(1H, t, J=4Hz), 5.25-5.46(5H, m)

MS(FAB) : 707 (M+H)⁺

合成例14 2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメートの合成

1,3-ジオレイルオキシ-2-プロピルアミンを用いて、合成例12と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz) , 1.28(4H, brs), 1.50-1.60(4H, m) , 1.90-2.10(8H, m) , 2.28(6H, s), 2.54(2H, t, J=6Hz), 3.40-3.55(8H, m), 3.80-3.90(1H, m), 4.15(2H, t, J=6Hz), 5.10-5.20(1H, m) , 5.20-5.45(4H, m)

MS(FAB) : 707(M+H)⁺

合成例15 3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレオイルグリセロールの合成

1,2-O-ジオレオイルグリセロールを用い、合成例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz) , 1.28(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m) , 1.90-2.10(8H, m) , 2.22(6H, s), 2.24-2.40(4H, m), 2.41(2H, t, J=6Hz), 3.20-3.30(2H, m), 4.10-4.15(4H, m), 5.20-5.30(2H, m), 5.30-5.45(4H, m)

MS(FAB) : 735 (M+H)⁺

合成例16 2-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

1,3-O-ジオレオイルグリセロールを用い、合成例13と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz) , 1.26(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m) , 1.90-2.10(8H, m) , 2.22(6H, s), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.42(2H, t, J=6Hz), 3.20-3.30(2H, m), 4.12-4.25(4H, m), 5.15(1H, t, J=6Hz), 5.20-5.45(5H, m)

MS(FAB) : 735 (M+H)⁺

合成例17 2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシブ

ロビル)カルバメートの合成

2-ジメチルアミノエタノール500mg(5.61mmol)を無水ピリジン30mlに溶解し、N,N'-カルボニルジイミダゾールを1.91g(11.8mmol)を加えて、室温にて5時間反応した。反応終了後、反応液に3-アミノ-1,2-プロパンジオールを1.97mg(2.16mmol)加え、室温にて終夜反応した。そしてピリジンを減圧留去し、粗生成物のカルバメート化合物を再度無水ピリジンに溶解後、氷冷下、オレオイルクロライド5.22g(17.4mmol)を加えた後、50℃で14時間反応した。次いでピリジンを減圧留去後、残渣を塩化メチレンに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで塩化メチレン層を乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に付し、標記化合物250mg(16%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.25(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.28(6H, s), 2.30(4H, t, J=8Hz), 2.57(2H, t, J=6Hz), 3.30-3.50(2H, m), 4.06-4.30(4H, m), 5.04-5.15(2H, m), 5.25-5.40(4H, m)

MS(FAB) : 735 (M+H)⁺

合成例18 2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシブロパン-2-イル)カルバメートの合成

合成例17において3-アミノ-1,2-プロパンジオールの代わりに、2-アミノ-1,3-プロパンジオールを用い、合成例17と同様にして標記化合物372mg(2.2mmol)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.87(6H, t, J=7Hz), 1.20-1.40(40H, m), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.30(6H, s),

2.32(4H, t, J=8Hz), 2.59(2H, t, J=6Hz), 4.00-4.25(7H, m), 5.10-5.20(1H, m), 5.30-5.45(4H, m)

MS(FAB) : 735 (M+H)⁺

合成例19 2-O-(2-ピペリジノエチル)カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

1,3-O-ジオレオイルグリセロール、1-(2-アミノエチル)ピペリジンを用い、合成例13と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(40H, brs), 1.44-1.54(2H, m), 1.54-1.76(8H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.39-2.56(6H, m), 3.20-3.40(2H, m), 4.12-4.40(4H, m), 5.08-5.24(1H, m), 5.24-5.52(5H, m)

MS(FAB) : 773 (M+H)⁺

合成例20 2-O-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

1,3-O-ジオレオイルグリセロール、N,N-ジエチルエチレンジアミンを用い、合成例13と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.02(6H, t, 6Hz), 1.28(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.44-2.66(6H, m), 3.16-3.32(2H, m), 4.22-4.38(4H, m), 5.08-5.22(1H, m), 5.26-5.52(5H, m)

MS(FAB) : 763 (M+H)⁺

合成例21 2-O-(2-ジイソプロピルアミノエチル)カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

1,3-O-ジオレオイルグリセロール、N,N-ジイソプロピルエチレン

ジアミンを用い、合成例13と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.00(12H, t, 6Hz), 1.27(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.30(4H, t, J=8Hz), 2.48-2.64(2H, m), 2.88-3.20(4H, m), 4.10-4.32(4H, m), 5.06-5.28(2H, m), 5.30-5.42(4H, m)

MS(FAB) : 791 (M+H)⁺

合成例22 2-O-(2-ピロリジノエチル)カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

1,3-O-ジオレオイルグリセロール、1-(2-アミノエチル)ピロリジンを用い、合成例13と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.27(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.74-1.88(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.30(4H, t, J=8Hz), 2.44-2.70(6H, m), 3.20-3.40(2H, m), 4.20-4.42(4H, m), 5.08-5.22(1H, m), 5.24-5.46(5H, m)

MS(FAB) : 761 (M+H)⁺

合成例23 2-O-(2-モルホリノエチル)カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

1,3-O-ジオレオイルグリセロール、4-(2-アミノエチル)モルホリンを用い、合成例13と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.27(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.31(4H, t, J=8Hz), 2.40-2.54(6H, m), 3.20-3.40(2H, m), 3.70(4H, t, J=6Hz), 4.12-4.38(4H, m), 5.08-5.20(2H, m), 5.20-5.46(4H, m)

MS(FAB) : 777 (M+H)⁺

合成例24 2-O-(3-ジエチルアミノプロピル)カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

1,3-O-ジオレオイルグリセロール、3-ジエチルアミノプロピルアミンを用い、合成例13と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.03(6H, t, 6Hz), 1.28(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.30(4H, t, J=8Hz), 2.46-2.58(6H, m), 3.20-3.32(2H, m), 4.10-4.34(4H, m), 5.10-5.20(1H, m), 5.30-5.42(4H, m), 6.18-6.30(1H, brs)

MS(FAB) : 777 (M+H)⁺

合成例25 2-O-[2-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

1,3-O-ジオレオイル-2-O-(2-ブロモエチル)カルバモイルグリセロール173mg(0.224mmol)をクロロホルム10mlに溶解し、2-(メチルアミノ)エタノール543mg(7.228mmol)とジイソプロピルエチルアミン27mg(0.209mmol)を加え、80℃にて終夜還流した。反応終了後、反応液を5%リン酸二水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に付し、標記化合物128mg(74.3%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.86(6H, t, J=6Hz), 1.27(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.26-2.38(7H, m), 2.50-2.70(4H, m), 3.20-3.40(2H, m), 3.61(4H, t, J=6Hz), 4.20-4.44(4H, m), 5.06-5.20(2H, m), 5.30-5.45(4H, m)

MS(FAB) : 765 (M+H)⁺

合成例26 2-O-[2-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成
2-(エチルアミノ)エタノールを用い、合成例25と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.03(3H, t, 6Hz), 1.28(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.54-2.68(6H, m), 3.20-3.30(2H, m), 3.56(2H, t, J=6Hz), 4.12-4.34(4H, m), 5.06-5.20(2H, m), 5.30-5.44(4H, m)
MS(FAB) : 779 (M+H)⁺

合成例27 2-O-[2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成
ジエタノールアミンを用い、合成例25と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.60-2.70(6H, m), 3.20-3.30(2H, m), 3.60(4H, t, J=6Hz), 4.12-4.40(4H, m), 5.08-5.20(1H, m), 5.30-5.42(4H, m), 5.60-5.70(1H, brs)

MS(FAB) : 795 (M+H)⁺

合成例28 2-O-[2-(N-メチル-N-n-ブチルアミノ)エチル]カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成
N-メチルブチルアミンを用い、合成例25と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.82-0.96(9H, m), 1.10-1.50(42H,

m), 1.50-1.75(6H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.19(3H, s), 2.26-2.40(6H, m), 2.46(2H, m), 3.20-3.30(2H, m), 4.10-4.30(4H, m), 5.08-5.20(1H, m), 5.25-5.40(4H, m)

MS(FAB) : 777 (M+H)⁺

合成例29 2-O-[2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ)エチル]カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成
1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンを用い、合成例25と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=6Hz), 1.28(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.40-2.60(12H, m), 3.18-3.32(2H, m), 3.62(2H, t, J=6Hz), 4.12-4.32(4H, m), 5.08-5.24(2H, m), 5.30-5.40(4H, m)

MS(FAB) : 820 (M+H)⁺

合成例30 2-O-[2-(N,N,N',N'-テトラメチルグアニジノ)エチル]カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成
N,N,N',N'-テトラメチルグアニジンを用い、合成例25と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=6Hz), 1.27(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.30(4H, t, J=8Hz), 2.96(3H, s), 3.10(3H, s), 3.35-3.40(2H, m), 3.60-3.70(2H, m), 4.04-4.34(4H, m), 4.98-5.08(1H, m), 5.30-5.40(4H, m), 6.30-6.40(1H, m)

MS(FAB) : 805 (M+H)⁺

合成例31 2-O-[2-(N-(2-ジェチルアミノ)エチル-N-メチルアミ

ノ) エチル] カルバモイル-1,3-0- ジオレオイルグリセロールの合成

N,N-ジエチル-N'-メチルエチレンジアミンを用い、合成例25と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.04(6H, t, J=6Hz), 1.26(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.26-2.36(7H, m), 2.44-2.64(10H, m), 3.15-3.25(2H, m), 4.16-4.26(4H, m), 5.08-5.18(1H, m), 5.30-5.40(4H, m), 6.46-6.60(1H, brs)

MS(FAB) : 820 (M+H)⁺

合成例32 2-0-[2-(4-エチルピペラジノ)エチル]カルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロールの合成

1-エチルピペラジンを用い、合成例25と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.10(3H, t, J=6Hz), 1.26(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.38-2.60(12H, m), 3.22-3.34(2H, m), 4.12-4.34(4H, m), 5.10-5.30(2H, m), 5.30-5.42(4H, m)

MS(FAB) : 802 (M+H)⁺

合成例33 2-0-[2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル]カルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロールの合成

1,3-0-ジオレオイル-2-0-(2-プロモエチル)カルバモイルグリセロール131mg(0.170mmol)をクロロホルム3mlに溶解し、N-エチルメチルアミン470mg(7.951mmol)を加え、80℃にて終夜封管反応した。

反応終了後、反応液を5%リン酸二水素ナトリウム水溶液で洗浄した

後、乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル／塩化メチレン—メタノール）に付し、標記化合物104mg(81.5%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.04(3H, t, 6Hz), 1.26(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.20(3H, s), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.38-2.52(4H, m), 3.20-3.30(2H, m), 4.12-4.32(4H, m), 5.10-5.20(1H, m), 5.25-5.42(5H, m)

MS(FAB) : 749 (M+H)⁺

合成例34 2-O-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-O-ジパルミトイグルリセロールの合成

1,3-O-ジパルミトイグルリセロール、N,N-ジエチルエチレンジアミンを用い、合成例13と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.87(6H, t, J=6Hz), 1.00(6H, t, J=6Hz), 1.25(48H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 2.30(4H, t, J=8Hz), 2.46-2.60(6H, m), 3.10-3.30(2H, m), 4.12-4.32(4H, m), 5.10-5.20(1H, m), 5.20-5.35(1H, m)

MS(FAB) : 711 (M+H)⁺

合成例35 2-ジエチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシブロパン-2-イル)カルバメートの合成

2-ジエチルアミノエタノール470mg(4mmol)を塩化メチレンに溶解し、ピリジン633mg(8mmol)を加えた後、氷冷下、フェニルクロロホルメート690mg(4.4mmol)を加えて、室温にて2時間反応した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル—1%炭酸水素ナトリウム液で分液し、酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して

粗カーボネート体705mg(74%)を得た。この粗カーボネート体を無水ピリジンに溶解し、2-アミノ-1,3-プロパンジオール134mg(1.47mmol)を加えて、80℃にて終夜反応した。更にオレオイルクロライド973mg(3.2mmol)を加えて、室温にて24時間反応した。反応終了後、溶媒を減圧濃縮し、塩化メチレン-飽和炭酸水素ナトリウム液で分液し、硫酸ナトリウムで乾燥した。そして溶媒を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に付し、標記化合物250mg(22%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.87(6H, t, J=6Hz), 1.04(6H, t, 6Hz), 1.28(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.30(4H, t, J=8Hz), 2.50-2.70(6H, m), 4.00-4.30(7H, m), 5.05-5.20(1H, m), 5.25-5.45(4H, m)

MS(PAB) : 763 (M+H)⁺

合成例36 2-O-(3-ジエチルアミノプロピオニル)-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

1,3-ジオレオイルグリセロール172mg(0.277mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド3mlと塩化メチレン6mlの混合溶媒に溶解し、N,N-ジエチル-β-アラニン(塩酸塩)101mg(0.556mmol)とN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド114mg(0.553mmol)と4-ジメチルアミノピリジン7mg(0.057mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、反応液をろ過し、ろ液を減圧下、濃縮した後、残渣に塩化メチレンを加え水で洗浄した。洗浄物を乾燥濃縮後、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に付し、標記化合物129mg(62%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.20-1.40(46H, m), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.76-2.84(6H, m), 3.04-3.14(2H, m), 4.08-4.42(4H, m), 5.18-5.30(1H, m), 5.30-5.44(4H, m)

MS(FAB) : 748 (M+H)⁺

合成例37 O-(2-ジメチルアミノエチル), O'-(1,3-ジオレオイルオキシプロピル) メチルホスホネートの合成

1,3-ジオレオイルグリセロール310mg(0.50mmol)をピリジン共沸乾燥後、0.11M メチル-ビス-O,O-(1-ベンゾトリアゾリル)ホスホネートのジオキサン溶液9.1ml(1mmol)を加え、室温にて3時間反応した。反応終了後、反応液に2-ジメチルアミノエタノール446mg(5mmol)及び1-メチルイミダゾール411mg(5mmol)を加え、更に室温にて終夜反応した。そして、塩化メチレン-5%リン酸二水素ナトリウム液で分液後、塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に付し、標記化合物272mg(59%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.86(6H, t, J=6Hz), 1.25(40H, brs), 1.54(3H, d, J=20Hz), 1.50-1.70(4H, m), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.35(6H, s), 2.68(2H, t, J=6Hz), 4.05-4.25(4H, m), 4.25-4.35(2H, m), 4.70-4.90(1H, m), 5.25-5.40(4H, m)

MS(FAB) : 770 (M+H)⁺

合成例38 O-(2-アミノエチル)-O'-(1,3-ジオレオイルオキシプロピル) メチルホスホネートの合成

2-ジメチルアミノエタノールの代わりにt-ブチル N-(2-ヒドロキ

シェチル)カルバメートを用い、合成例37と同様にして得た化合物をトリフルオロ酢酸／塩化メチレン(1:2)で処理することにより標記化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 2.25(40H, brs), 1.50-1.90(7H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.34(4H, t, J=8Hz), 3.30-3.40(2H, s), 4.10-4.50(6H, m), 4.75-4.90(1H, m), 5.30-5.40(4H, m)

MS(FAB) : 742 (M+H)⁺

合成例39 O-(2-ジエチルアミノエチル)-O'-(1,3-ジオレオイルオキシプロピル)メチルホスホネートの合成

2-ジエチルアミノエタノールを用い、合成例37と同様にして標記化合物166mg(70.7%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.87(6H, t, J=6Hz), 1.01(6H, t, J=6Hz), 1.26(40H, brs), 1.48-1.70(7H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.57(4H, q, J=6Hz), 2.80(2H, t, J=6Hz), 3.90-4.40(6H, m), 4.70-4.90(1H, m), 5.30-5.42(4H, m)

MS(FAB) : 798 (M+H)⁺

製造例 1

合成例4に係る化合物5mg及び卵黄ホスファチジルエタノールアミン5mgをバイアル中で200μlのクロロホルムに溶解し、これに窒素ガスを吹きつけてクロロホルムを除去し、バイアルの壁面に薄膜を形成させた。これを更に減圧下で一晩放置した後、無菌蒸留水2mlを加えてボルテックスミキサーで攪拌し薄膜を剝がした。バイアル内を窒素ガスで置換してから密封し、4℃で3時間放置した後、

バス型ソニケーターを用いて、10分間超音波処理を行い脂質デバイスを調製した。

製造例 2

合成例 1 に係る化合物について、製造例 1 と同様に脂質デバイスを調製した。

製造例 3

合成例 7 に係る化合物について、製造例 1 と同様に脂質デバイスを調製した。

製造例 4

合成例 20 に係る化合物 5 mg 及び卵黄ホスファチジルコリン 5 mg をバイアル中で 200 μ l のクロロホルムに溶解し、これに窒素ガスを吹きつけてクロロホルムを除去し、バイアルの壁面に薄膜を形成させた。これを更に減圧下で一晩放置した後、無菌蒸留水 2 ml を加えてポルテックスミキサーで攪拌し薄膜を剝がした。バイアル内を窒素ガスで置換してから密封し、4 °C で 3 時間放置した後、バス型ソニケーターを用いて、10分間超音波処理を行い脂質デバイスを調製した。

製造例 5

合成例 1 に係る化合物について、製造例 4 と同様に脂質デバイスを調製した。

製造例 6

合成例 4 に係る化合物について、製造例 4 と同様に脂質デバイスを調製した。

製造例 7

合成例 7 に係る化合物について、製造例 4 と同様に脂質デバイスを調製した。

実施例 1 交互変換ポリ（アデニル酸ーウリジル酸）含有注射用組成物

製造例 4 に係る脂質デバイス 60 μ l に生理食塩水 0.9ml を加え、これに生理食塩水に溶解させた交互変換ポリ（アデニル酸ーウリジル酸） [Poly(rA-rU)·Poly(rA-rU), S_{20,w}=4.70、ファルマシア社製、以下同じ] 100 μ g/ml の溶液を 0.1ml 加え、攪拌して注射用組成物を調製した。製造例 1～3、5～7 に係る脂質デバイスについても同様に注射用組成物を調製した。

実施例 2 交互変換ポリ（アデニル酸ーウリジル酸）含有注射用組成物

リポフェクチン（登録商標、ベテスダ研究所社製）300 μ l に生理食塩水 0.9ml を加え、これに生理食塩水に溶解させた交互変換ポリ 100 μ g/ml の溶液を 0.1ml 加え、攪拌して注射用組成物を調製した。

試験例 1 HeLaS3細胞に対する増殖抑制作用 (in vitro)

HeLaS3細胞を 10^4 細胞／ウェル（96穴プレート）の密度でまき（90 μ l）、翌日各ウェルに種々の濃度の交互変換ポリ（アデニル酸ーウリジル酸）を含有する 30 μ g/ml の脂質デバイスを 10 μ l 添加した。ジントランスファー（登録商標、和光純薬工業社製）含有組成物については、ジントランスファー 1 バイアルに交互変換ポリ（アデニル酸ーウリジル酸） 20 μ g を溶かした 10mM リン酸バッファー（0.9% 塩化ナトリウム含有） 1 ml を注入し、これを交互変換ポリ（ア

デニル酸-ウリジル酸)が所定の濃度になるよう希釈して用いた。添加後72時間培養し続けた後、5 mg/mlのMTT(3-(4,5-Dimethyl-thiazol-2-yl)-2,5-Diphenyl Tetrazolium Bromide)溶液を各ウェルに10 μl加え、更に2~4時間後にイソプロパノール/0.04N塩酸混合液を添加して反応を停止させた。各ウェルを懸濁した後、プレートリーダー(コロナ社製)で540nmの吸光度を測定して、HeLaS3細胞の増殖抑制率(%)を算出した。算出は次の式によった。脂質デバイスを添加しなかった場合の一本鎖核酸コポリマーの細胞増殖抑制率をコントロールとした。

$$\% \text{阻害} = \left(1 - \frac{\text{検体を添加した場合の細胞数}}{\text{生理食塩水を添加した場合の細胞数}} \right) \times 100$$

結果を表1に示す。

表 1

poly(A-U) の濃度 (ng/ml)	% 阻害		
	コントロール	ジントラスファー	合成例 1 + BPB
0	0	0	0
0.1	0	15	1
1	0	0	36
10	0	32	91
100	0	82	100

ジントラスファー(genetransfer、登録商標、和光純薬社製)

poly(A-U) の濃度 (ng/ml)	% 阻害			
	合成例 4 + BPB	+ BLC	合成例 20 + BPB	+ BLC
0	0	0	0	0
0.1	0	0	25	25
1	0	0	62	62
10	61	65	89	89
100	100	91	100	100

BPB;卵黄ホスファチジルエタールアミン
BLC;卵黄ホスファチジルコリン

表1から明らかなように、単独では効果のない一本鎖核酸コポリマー〔交互変換ポリ(アデニル酸-ウリジル酸)〕を脂質デバイスと共に適用すれば細胞増殖抑制作用を示した。

試験例2 HeLaS3細胞からの β -インターフェロン誘導

HeLaS3細胞を 10^4 細胞／ウェル(96穴プレート)の密度でまき(90 μ l)、翌日各ウェルに種々の濃度の交互変換ポリ(アデニル酸-ウリジル酸)を含有する30 μ g/mlの脂質デバイスを10 μ l 添加した。添加後24時間培養し、細胞培養中に含まれる β -インターフェロン量をエライザ(BLISA)キット(β -インターフェロン測定用、東レ社製)にて測定した。その結果を表2に示す。

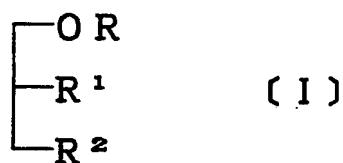
表2

poly(A-U) の濃度 (ng/ml)	IU/ml	
	コントロール	合成例4 + BPE
0	0	0
0.1	0	10
1	0	34
10	0	32
100	0	148

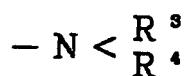
BPE;卵黄ホスファチジルエタールアミン

請求の範囲

1. 脂質デバイスと一本鎖核酸コポリマーとを含有することを特徴とする医薬組成物。
2. 脂質デバイスがリポフェクチン（登録商標）である請求項1記載の医薬組成物。
3. 脂質デバイスがリン脂質及び次の一般式〔I〕で表される化合物の混合物である請求項1記載の医薬組成物。

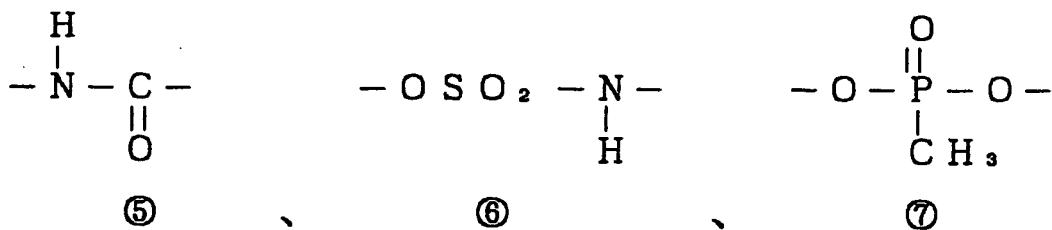
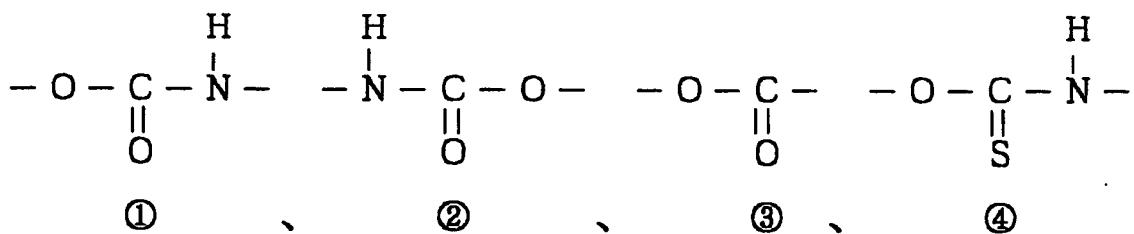


式中、R¹、R²は、異なって、O Y、又は、-A-(CH₂)_n-Eを表す。nは0~4の整数を表す。Eは、ピロリジノ、ピペリジノ、置換若しくは無置換のピペラジノ、モルホリノ、置換若しくは無置換のグアニジノ、



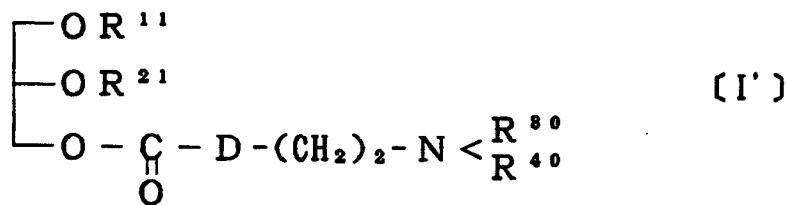
(R³、R⁴は、同一若しくは異なって、水素、炭素数1~4の低級アルキル、炭素数1~4のヒドロキシ低級アルキル、又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノアルキル(炭素数2~8)を表す。)

Aは、下記の①、②、③、④、⑤、⑥又は⑦を表す。



R、Yは、同一又は異なって、炭素数10～30の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、又は炭素数10～30の飽和若しくは不飽和の脂肪酸残基を表す。

4. 脂質デバイスガリン脂質及び次の一般式 [I'] で表される化合物の混合物である請求項1記載の医薬組成物。



式中、R¹¹、R²¹は、同一又は異なって、オレイル又はオレオイルを表す。Dは-CH₂- 又は-NH-を表す。R³⁰、R⁴⁰は、同一又は異なって、メチル又はエチルを表す。

5. 脂質デバイスガリン脂質及び3-O-(4-ジメチルアミノブタノイル) -1,2-O- ジオレイルグリセロール、3-O-(2-ジメチルアミノ

エチル) カルバモイル-1,2-0- ジオレイルグリセロール、3-0-(2-ジエチルアミノエチル) カルバモイル-1,2-0- ジオレイルグリセロール、及び2-0-(2-ジエチルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロールからなる群より選択される請求項3記載の化合物の混合物である請求項1記載の医薬組成物。

6. リン脂質が、ホスファチジルエタノールアミン又はホスファチジルコリンである請求項3乃至5記載の医薬組成物。

7. 一本鎖核酸コポリマーがポリ(アデニル酸-ウリジル酸)である請求項1乃至6記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00238

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ A61K31/70, 47/24, 47/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ A61K31/70, 47/24, 47/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, A, 4-352724 (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.), December 7, 1992 (07. 12. 92) & EP, A, 468520	1-7
Y	JP, A, 4-210921 (Toyo Jozo Co., Ltd.), August 3, 1992 (03. 08. 92) & DE, A, 3612636 & FR, A, 2580283 & GB, A, 2175588 & US, A, 4797479	1-7
Y	JP, A, 3-240795 (Ajinomoto Co., Inc.), October 28, 1991 (28. 10. 91), (Family: none)	1-7
Y	JP, A, 2-191213 (Sand AG.), July 27, 1990 (27. 07. 90) & EP, A, 367724 & US, A, 5231085	1-7
Y	JP, A, 2-295 (The Research Foundation of State University of New York), January 5, 1990 (05. 01. 90) & EP, A, 320807 & US, A, 4882147	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

- Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 30, 1994 (30. 05. 94)

Date of mailing of the international search report

June 28, 1994 (28. 06. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00238

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, A, 63-301825 (Akira Kaji), December 8, 1988 (08. 12. 88) & EP, A, 299082 & WO, A, 88/5300	1-7
Y	JP, A, 61-103824 (Nippon Kayaku Co., Ltd. and another), May 22, 1986 (22. 05. 86), (Family: none)	1-7
Y	JP, A, 59-33222 (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.) February 23, 1984 (23. 02. 84), (Family: none)	1-7

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 94/00238

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. CL^a A 61K 31/70, 47/24, 47/44

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. CL^a A 61K 31/70, 47/24, 47/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 4-352724 (三井東圧化学株式会社), 7. 12月. 1992 (07. 12. 92) & EP, A, 468520	1-7
Y	JP, A, 4-210921 (東洋醸造株式会社), 3. 8月. 1992 (03. 08. 92) & DE, A, 3612636 & FR, A, 2580283 & GB, A, 2175588 & US, A, 4797479	1-7

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の
 後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
 に引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
 性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
 がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 05. 94

国際調査報告の発送日

28.06.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

松浦新司

4 C 8 3 1 4

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C(続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 3-240795(味の素株式会社), 28. 10月. 1991(28. 10. 91)(ファミリーなし)	1-7
Y	JP, A, 2-191213(サンド・アクチエングゼルシャフト), 27. 7月. 1990(27. 07. 90) & EP, A, 367724 & US, A, 5231085	1-7
Y	JP, A, 2-295(ザ リサーチ ファウンデーション オブ ステイト ニューバーシティ オブ ニューヨーク), 5. 1月. 1990(05. 01. 90) & EP, A, 320807 & US, A, 4882147	1-7
Y	JP, A, 63-301825(梶 昭), 8. 12月. 1988(08. 12. 88) & EP, A, 299082 & WO, A, 88/5300	1-7
Y	JP, A, 61-103824(日本化薬株式会社 他), 22. 5月. 1986(22. 05. 86)(ファミリーなし)	1-7
Y	JP, A, 59-33222(三井東圧化学株式会社), 23. 2月. 1984(23. 02. 84)(ファミリーなし)	1-7